1. NOM DU MÉDICAMENT

DUROGESIC 12 µg/h patchs à usage transdermique
DUROGESIC 25 µg/h patchs à usage transdermique
DUROGESIC 50 µg/h patchs à usage transdermique
DUROGESIC 75 µg/h patchs à usage transdermique
DUROGESIC 100 µg/h patchs à usage transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Durogesic 12 microgrammes/heure (µg/h)
Composant actif : fentanyl 2,1 mg.
La surface est de 5,25 cm^2. Le système délivre environ 12,5 microgrammes/heure de fentanyl dans la circulation systémique (c.-à-d. 0,3 mg/24 heures).

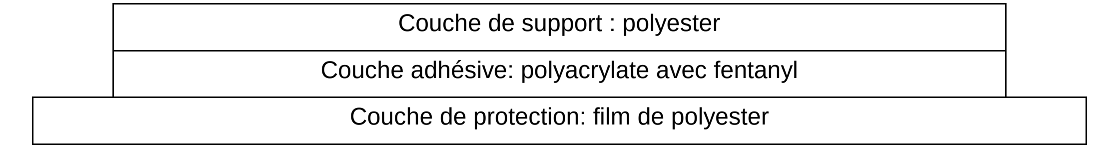
Durogesic 25 microgrammes/heure (µg/h):
Composant actif : fentanyl 4,2 mg.
La surface est de 10,5 cm^2. Le système délivre environ 25 microgrammes/heure de fentanyl dans la circulation systémique (c.-à-d. 0,6 mg/24 heures).
Durogesic 50 microgrammes/heure (µg/h) :
Composant actif: fentanyl 8,4 mg.
La surface est de 21,0 cm^2. Le système délivre environ 50 microgrammes/heure de fentanyl dans la circulation systémique (c.-à-d. 1,2 mg/24 heures).
Durogesic 75 microgrammes/heure (µg/h):
Composant actif: fentanyl 12,6 mg.
La surface est de 31,5 cm^2. Le système délivre environ 75 microgrammes/heure de fentanyl dans la circulation systémique (c.-à-d. 1,8 mg/24 heures).
Durogesic 100 microgrammes/heure (µg/h):
Composant actif : fentanyl 16,8 mg.
La surface est de 42,0 cm^2. Le système délivre environ 100 microgrammes/heure de fentanyl dans la circulation systémique (c.-à-d. 2,4 mg/24 heures).

En dehors du fentanyl, le patch ne contient aucun autre principe actif.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Durogesic consiste en un patch transdermique qui libère un analgésique opioïde puissant, le fentanyl, de manière continue durant 72 heures dans la circulation systémique. Durogesic est un patch transparent rectangulaire comportant une couche de protection et 2 couches fonctionnelles. De la surface externe à la surface qui adhère à la peau, ces couches consistent en :1. Une couche de support de polyester ; 2. Une couche adhésive : polyacrylate avec le fentanyl



Durogesic est disponible en cinq dosages différents dont la composition par unité de surface est identique.
Le dosage est imprimé sur le patch en orange, rouge, vert, bleu et gris, respectivement pour les patchs Durogesic de 12, 25, 50, 75 et 100 microgrammes/heure.

4. DONNÉES CLINIQUES

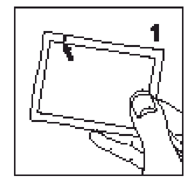
4.1 Indications thérapeutiques

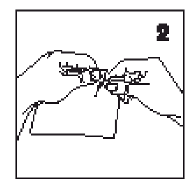
Durogesic est indiqué chez des patients à partir de 2 ans pour le traitement de la douleur chronique due à un cancer et de la douleur rebelle qui requiert un traitement par des analgésiques opioïdes.

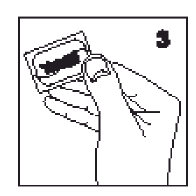
4.2 Posologie et mode d'administration

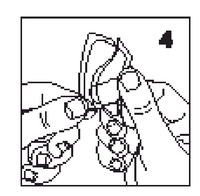
Durogesic est dosé individuellement, en fonction de l'état du patient. Le traitement doit être réévalué à des intervalles réguliers après administration.
Durogesic doit être appliqué sur une peau non irritée et non irradiée au niveau du thorax ou de la partie supérieure du bras. A l'endroit de l'application, les poils (si aucune surface glabre ne peut être trouvée) doivent être coupés (pas rasés) avant d'appliquer le patch. Si l'endroit de l'application doit être nettoyé avant d'appliquer Durogesic, il est préférable de le faire à l'eau claire. Le savon, l'huile, les lotions ou tout autre produit qui peut irriter ou modifier les propriétés de la peau doivent de préférence être évités. La peau doit être complètement sèche avant que le système soit appliqué.
Chez les jeunes enfants, il est préférable d'appliquer le patch sur le dos afin qu'ils ne puissent pas ôter le patch eux-mêmes.
Durogesic doit être appliqué immédiatement après son retrait du sachet. Le patch transdermique doit être maintenu fermement avec la paume de la main contre la peau pendant environ 30 secondes pour assurer un contact total, particulièrement sur les bords.
Durogesic peut être porté pendant 72 heures. Un nouveau patch ne peut être appliqué qu'après retrait du patch précédent et toujours à un autre endroit sur la peau.
Un système transdermique ne peut être appliqué sur la même surface cutanée qu'au bout de quelques jours.

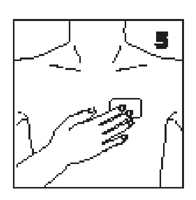
Mode d'emploi:

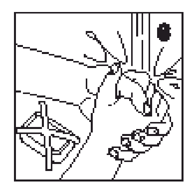












Ouverture du sachet:
1. Pliez, juste avant l'emploi, le sachet au niveau de l'entaille (indiquée par une flèche).
2. Déchirez ensuite le sachet pour l'ouvrir.

Si vous ouvrez le sachet en le découpant avec des ciseaux, il est conseillé de le découper le plus près possible du bord pour éviter d'endommager le patch qui se trouve à l'intérieur. Enlevez le patch du sachet.

Application du patch:
3. Le patch adhère à une feuille de protection plus grande constituée de deux parties en forme de S.
4. Tenez le patch entre le pouce et l'index avec la feuille de protection en forme de S face à vous. Pliez légèrement le patch pour pouvoir enlever une moitié de la feuille de protection.
5. Tenez le patch par la moitié de la feuille de protection qui adhère encore au patch et appliquez la première moitié du patch sur la zone de peau choisie. Enlevez ensuite la deuxième moitié de la feuille de protection puis collez la totalité du patch sur la peau. Appuyez sur le patch fermement avec la paume de la main contre la peau pendant 30 secondes pour assurer une bonne adhésion du patch.
6. Lavez ensuite vos mains soigneusement.

A partir de ce moment, vous pouvez laisser le patch en place pendant 3 jours (72 h). Vous pouvez prendre un bain, une douche ou nager tout en portant un ou plusieurs patchs. Notez sur la boîte la date à laquelle vous avez appliqué le(les) patch(s). Cette indication vous aidera à vous rappeler le jour où le patch devra être remplacé.

Retrait du patch:
Après 3 jours, enlevez le patch en le décollant précautionneusement de la peau.
Pliez le patch usagé en deux avec la face adhésive à l'intérieur.
Jetez ensuite le patch de façon sécurisée. Garder les patchs hors de la portée et de la vue des enfants.

Application d'un nouveau patch:
Après le retrait du patch usagé, appliquez immédiatement un nouveau patch. Les patchs ne doivent jamais être appliqués deux fois de suite au même endroit. Suivez à nouveau les instructions d'emploi ci-dessus.

ADULTES

1) Sélection de la dose initiale:
La dose initiale transdermique (TD) de fentanyl doit être déterminée à partir de l'utilisation en cours d'opioïdes par le patient, et compte tenu du degré de tolérance aux opioïdes (s'il y a tolérance) et de l'état médical général du patient.
Chez les patients exposés pour la première fois aux opioïdes souffrant d'un mal chronique, la dose de départ est normalement de moins de 25 microgrammes/heure. La dose peut être ajustée graduellement vers le haut ou le bas, si nécessaire de 12,5 ou 25 microgrammes/heure fentanyl transdermique, en fonction de la réponse clinique et des besoins en analgésiques.
Chez les patients utilisant déjà des opioïdes: pour la substitution d'un opioïde analgésique oral ou parentéral vers Durogesic : voir tableau 1 : Conversion en puissance équianalgésique et tableau 2 : Dose de fentanyl transdermique (Durogesic) recommandée, basée sur une dose journalière de morphine.

Conversion du potentiel équianalgésique
1. Calculez les besoins en analgésiques centraux des 24 heures précédentes.
2. Convertissez cette quantité en dose équianalgésique de morphine à l'aide du tableau 1. Toutes les doses I.M. et orales dans ce tableau sont considérées comme équivalentes à l'effet analgésique de 10 mg de morphine I.M.
3. Le tableau 2 mentionne les doses orales de morphine par 24 heures recommandées pour la conversion vers chaque dose de fentanyl TD (Durogesic). Utilisez ce tableau pour en déduire la dose de fentanyl TD qui correspond à la dose de morphine calculée pour 24 heures.

Tableau 1: Conversion en puissance équianalgésique

Médicament	Dose équianalgésique (mg)		
	I.M.*	orale	
morphine	10	30	(en cas d'administration répétée)**
morphine	10	60	(en cas d'administration unique ou intermittente)
hydromorphone	1,5	7,5	
méthadone	10	20	
oxycodone	15	30	
lévorphanol	2	4	
oxymorphone	1	10	(voie rectale)
diamorphine	5	60	
péthidine	75	–	
codéine	130	200	
buprénorphine	0,4	0,8	(voie sublinguale)

* Basée sur des études à dose unique dans lesquelles une dose I.M. de chaque substance citée ci-dessus a été comparée à la morphine pour établir la puissance relative. Les doses orales sont recommandées lorsqu'une administration parentérale est remplacée par une administration orale
** Le rapport de puissance I.M./oral de 1:3 pour la morphine est basé sur l'expérience clinique chez des patients atteints de douleurs chroniques, après une administration répétée de morphine.
Référence: Foley, KM: The treatment of cancer pain. NEJM 313 (2), 84-95 (1985)

Tableau 2: Dose de fentanyl transdermique (Durogesic) recommandée, basée sur une dose journalière de morphine*

Morphine orale (mg/24h)	dose de fentanyl TD (µg/h)
<135	12,5 ou 25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

* Dans des études cliniques, une dose de 60 mg de morphine administrée par voie orale toutes les 4 heures pendant 24 heures (360 mg/jour par voie orale) a été considérée comme équivalente à 100 microgrammes/h de fentanyl TD (Durogesic 100 microgrammes/h)

Un traitement analgésique préexistant doit donc être arrêté de manière progressive dans l'intervalle entre le moment où le premier patch est appliqué et le moment où l'effet analgésique de Durogesic est atteint.

Tant chez les patients qui sont exposés pour la première fois aux opioïdes que chez ceux qui en utilisaient déjà, l'effet analgésique maximal de Durogesic ne peut pas être évalué avant que le système ait été porté pendant 24 heures. Ce délai est dû à l'augmentation progressive de la concentration sérique du fentanyl au cours des premières 24 heures après la première administration. Pour des motifs cliniques, les patients peuvent avoir besoin d'un analgésique supplémentaire de courte durée d'action. Les médicaments non morphinomimétiques suivants peuvent alors être pris en considération (p.ex. le paracétamol, l'acide acétylsalicylique, les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens) ainsi que les médicaments morphinomimétiques (éviter de préférence les médicaments possédant des propriétés partiellement agonistes ou antagonistes).

2) Ajustement de la dose et traitement d'entretien:
Une dose de 12,5 microgrammes/heure de fentanyl transdermique est disponible; celle-ci correspond à ~ 45 mg de morphine orale/jour. Durogesic 12 microgrammes/heure convient en particulier pour l'ajustement de la dose en cas de posologies faibles.
Le patch transdermique Durogesic doit être remplacé toutes les 72 heures. La posologie doit être ajustée individuellement jusqu'à ce qu'une efficacité analgésique suffisante soit atteinte. Si l'analgésie est insuffisante après l'administration initiale, la dose peut être augmentée au bout de 3 jours. Des ajustements ultérieurs de la dose peuvent ensuite être effectués tous les 3 jours. Dans ce cas aussi, un analgésique à courte durée d'action peut s'avérer nécessaire (voir plus haut).
L'ajustement de la dose est normalement effectué par augmentations de 12,5 microgrammes/heure ou 25 microgrammes/heure de fentanyl transdermique, mais il faut tenir compte des besoins analgésiques supplémentaires (morphine orale 45-90 mg/jour ≅ Durogesic 12-25 microgrammes/heure) et du niveau de douleur du patient. Plusieurs patchs Durogesic peuvent être utilisés en même temps pour atteindre des doses supérieures à 100 microgrammes/heure. Pour des motifs cliniques, des patients peuvent parfois avoir besoin de doses supplémentaires (entredoses) périodiques d'un analgésique à courte durée d'action pour lutter contre une "poussée de douleur" (voir plus haut). Certains patients peuvent avoir besoin de méthodes additionnelles ou alternatives d'administration d'opioïde lorsque la dose TD de fentanyl dépasse 300 microgrammes/heure.

ENFANTS

1) Sélection de la dose initiale :
Durogesic 12,5 µg/h ne peut être prescrit à des enfants que s'ils étaient déjà traités précédemment par l'équivalent d'au moins 30 mg de morphine orale par jour.

Lorsqu'on fait passer un enfant d'un analgésique opioïde oral ou parentéral à Durogesic, la dose initiale doit être déterminée en fonction des besoins actuels en opioïde et de la douleur :

- Chez les enfants qui recevaient auparavant une dose allant jusqu'à l'équivalent de 45 mg de morphine orale par jour, on instaurera le traitement avec une dose de Durogesic 12,5 µg/h.

- Chez les enfants qui recevaient auparavant une dose allant jusqu'à l'équivalent de 45 à 90 mg de morphine orale par jour, on instaurera le traitement avec une dose de Durogesic 25 µg/h.

En ce qui concerne les enfants recevant une dose supérieure à l'équivalent de 90 mg de morphine orale par jour, les données issues des études cliniques avec Durogesic sont provisoirement limitées. Chez les enfants nécessitant des posologies d'opioïde

plus élevées, la dose de Durogesic a été augmentée de 12,5 µg/h pour chaque équivalent de 45 mg de morphine orale par jour.

Il faut tenir compte ici du fait que cette recommandation ne vaut que pour des sujets déjà traités par des analgésiques opioïdes administrés par voie orale (avec posologie calculée en équivalents de morphine) qui passent aux patchs transdermiques Durogesic. Lors du passage des patchs transdermiques Durogesic à d'autres analgésiques, ce calcul peut donner lieu à un surdosage. La recommandation ne peut donc pas être utilisée dans un tel cas.

Dans les 12 premières heures après le passage à Durogesic, le patient reçoit encore sa dose habituelle d'analgésique, et dans les 12 heures qui suivent, il en reçoit en fonction des besoins. Lors du relais d'autres analgésiques, l'effet analgésique maximal ne peut être évalué qu'après environ 24 heures car les taux plasmatiques de fentanyl n'augmentent que progressivement.

2) Ajustement de la dose et traitement d'entretien :
Une solution à base de morphine ou une autre médication analgésique opioïde à courte durée d'action doit être ajoutée en cas d'analgésie insuffisante chez des enfants traités par des patchs transdermiques Durogesic. En tenant compte de l'analgésique opioïde administré en supplément et de la douleur de l'enfant, on peut envisager d'augmenter la dose. Cette adaptation de la dose doit s'effectuer par paliers de 12,5 µg de fentanyl par heure, ce qui correspond à 1 patch transdermique Durogesic 12,5 µg/h. Une adaptation de la dose ne peut se faire que toutes les 72 heures pour éviter une accumulation de fentanyl.

La dose exigée doit être déterminée individuellement pour l'enfant et doit faire l'objet d'un suivi à intervalles réguliers.

Arrêt de Durogesic:
Si l'arrêt de Durogesic s'avère nécessaire, le remplacement par d'autres opioïdes doit se faire progressivement, en commençant par une faible dose qui est lentement augmentée. Les taux de fentanyl diminuent en effet progressivement après le retrait de Durogesic. Après retrait du patch, les concentrations sériques de fentanyl diminuent graduellement avec une demi-vie terminale moyenne de 22-25 heures. D'une manière générale, un traitement par un analgésique opioïde doit être arrêté progressivement pour éviter l'apparition de symptômes de sevrage.
Des symptômes de sevrage (voir rubrique 4.8 Effets indésirables) peuvent se manifester chez certains patients après une réduction brutale de la dose ou si le traitement par Durogesic est soudainement arrêté.

4.3 Contre-indications

L'emploi chez les enfants de moins de 2 ans est contre-indiqué.
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Durogesic est soumis aux dispositions légales en matière de stupéfiants.

DUROGESIC NE CONVIENT PAS POUR LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR AIGUË OU POSTOPÉRATOIRE, CAR L'AJUSTEMENT DE LA DOSE NE PEUT PAS ETRE REALISÉ A COURT TERME. EN OUTRE, UNE HYPOVENTILATION GRAVE OU MENAÇANT LA VIE DU PATIENT PEUT SE PRODUIRE.

LES PATIENTS QUI PRESENTENT DES EFFETS INDESIRABLES GRAVES DOIVENT ETRE SURVEILLES JUSQU'A 24 HEURES APRES LE RETRAIT DE DUROGESIC. LES CONCENTRATIONS SERIQUES DU FENTANYL DIMINUENT EN EFFET GRADUELLEMENT AVEC UNE DEMI-VIE TERMINALE MOYENNE DE 22-25 HEURES.

Durogesic doit être conservé hors de portée des enfants, avant et après son emploi.

Les patchs Durogesic ne peuvent jamais être coupés ou détériorés. Il n'y a pas de données disponibles au sujet de patchs découpés ou divisés.

Il n'est pas possible de garantir la transition correcte entre des patchs différents de fentanyl à usage transdermique chez un patient individuel. C'est pourquoi il faut souligner que cette transition ne doit se faire qu'après avis spécifique du médecin (comme c'est le cas pour commencer le traitement). Ceci est conseillé pour assurer un soulagement adéquat de la douleur chez chaque patient.

Affections cardiaques:
Le fentanyl peut entraîner une bradycardie et doit donc être administré avec précaution chez les patients qui souffrent de bradyarythmies.

Affections hépatiques:
Étant donné que le fentanyl est métabolisé en métabolites inactifs dans le foie, une affection hépatique peut ralentir son élimination. Chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique, les paramètres pharmacocinétiques d'une application unique de Durogesic n'ont pas été modifiés, alors que les concentrations sériques avaient tendance à être quelque peu plus élevées. On surveillera étroitement les patients qui présentent une détérioration de la fonction hépatique afin de pouvoir détecter d'éventuels signes de toxicité du fentanyl. La dose de Durogesic doit, si nécessaire, être diminuée.

Affections rénales:
Le fentanyl est excrété pour moins de 10% sous forme inchangée par les reins; contrairement à la morphine, aucun métabolite actif connu n'est éliminé par les reins. Les données obtenues après l'administration intraveineuse de fentanyl à des patients souffrant d'insuffisance rénale suggèrent que le volume de distribution du fentanyl peut être modifié par la dialyse. Cela peut influencer les concentrations sériques.
Si Durogesic est administré à des insuffisants rénaux, on surveillera étroitement ceux-ci afin de pouvoir détecter des signes éventuels de toxicité du fentanyl. La dose de Durogesic sera diminuée si nécessaire.

Utilisation chez les personnes âgées:
Les données provenant des études sur le fentanyl administré par voie intraveineuse suggèrent que les patients âgés peuvent présenter une clairance réduite et une demi-vie prolongée. Ils peuvent être plus sensibles au médicament que les patients plus jeunes. Dans les études effectuées avec Durogesic, les patients âgés présentaient des paramètres pharmacocinétiques du fentanyl qui ne différaient pas significativement de ceux des patients plus jeunes, alors que les concentrations sériques étaient quelque

peu plus élevées. Il convient de surveiller étroitement les patients âgés afin de pouvoir détecter des symptômes éventuels de toxicité du fentanyl. La dose sera diminuée si nécessaire.

Autres affections:
La prudence s'impose également en cas d'hypothyroïdie, d'insuffisance surrénalienne, d'hypertrophie de la prostate, de dépression respiratoire existante, d'alcoolisme aigu, de traumatismes crâniens et cérébraux et d'états associés à une pression intracrânienne accrue, de même qu'en cas de douleurs abdominales d'étiologie inconnue.

Fièvre et sources externes de chaleur:
Un modèle pharmacocinétique suggère que la concentration sérique du fentanyl peut augmenter du tiers environ lorsque la température de la peau s'élève jusqu'à 40°C. Par conséquent, les patients présentant de la fièvre doivent être surveillés en vue de la détection d'effets indésirables des opioïdes, et la dose de Durogesic doit être ajustée si nécessaire. Il doit être conseillé à tous les patients de ne pas exposer l'endroit où est appliqué Durogesic à des sources externes de chaleur comme des coussins chauffants, des couvertures électriques, des lits à eau chaude, des lampes chauffantes, des expositions intensives au soleil, des saunas, des bouillottes et des bains d'eau très chaude.

Exposition accidentelle par transfert d'un patch :
Un transfert accidentel d'un patch de fentanyl sur la peau d'une personne qui ne porte pas de patch (particulièrement un enfant) p.ex. lors du partage d'un même lit ou à l'occasion d'un contact physique étroit avec une personne qui porte un patch, peut entraîner un surdosage en opioïde chez la personne qui ne porte pas de patch. Les patients doivent être informés qu'en cas de transfert accidentel de patch, celui-ci doit être retiré immédiatement de la peau de la personne qui ne porte pas de patch (voir rubrique 4.9 Surdosage).

Utilisation chez les enfants:
Durogesic 12,5 µg/h n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 2 ans. Durogesic ne peut être prescrit qu'à des enfants à partir de 2 ans qui ont déjà été traités précédemment par des analgésiques opioïdes (voir 4.2 Posologie et mode d'administration).

Chez les jeunes enfants, il est préférable d'appliquer le patch sur le dos afin qu'ils ne puissent pas ôter le patch eux-mêmes. Il convient également de contrôler régulièrement si le patch adhère bien à la peau.

Chez les enfants, le patch ne peut être appliqué et ôté que par un médecin, du personnel infirmier ou un accompagnateur adulte, et non par l'enfant lui-même.

Afin de prévenir une ingestion accidentelle par l'enfant, le site d'application de Durogesic doit être choisi avec prudence (voir rubrique 6.6 Précautions particulières d'élimination) et la bonne adhésion du patch doit être vérifiée régulièrement.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'utilisation concomitante d'autres dépresseurs du SNC comme les opioïdes, les sédatifs, les hypnotiques, les anesthésiques généraux, les phénothiazines, les tranquillisants, les myorelaxants, les antihistaminiques sédatifs et les boissons alcoolisées, peut augmenter l'effet dépresseur ; une hypoventilation, une hypotension et une sédation prononcée ou un coma peuvent se manifester. Par conséquent, l'administration concomitante de l'une de ces substances requiert une surveillance et un accompagnement accrus du patient.

Des effets indésirables importants sont déjà apparus pendant l'administration d'anesthésiques I.V. chez certains patients qui étaient traités par des IMAO (inhibiteurs de la monoamine-oxydase). Plusieurs rapports décrivent l'utilisation concomitante d'IMAO et de fentanyl I.V. sans que le moindre problème soit apparu, mais le nombre de patients a été trop limité pour pouvoir en tirer des conclusions. Par conséquent, tous les patients sous IMAO chez qui l'on envisage une administration d'anesthésiques, Durogesic inclus, doivent être considérés comme des patients à risque.

Le fentanyl a une clairance élevée et est rapidement et fortement métabolisé, principalement par le biais du cytochrome P450 3A4. La prise orale quotidienne de 200 mg d'itraconazole (un inhibiteur puissant du cytochrome P450 3A4) pendant 4 jours n'a pas montré d'effet significatif sur la pharmacocinétique du fentanyl I.V. La clairance du fentanyl I.V. a été diminuée de deux tiers après l'administration orale de ritonavir (un des inhibiteurs les plus puissants du cytochrome P450 3A4). L'administration simultanée d'inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (comme le ritonavir) et de fentanyl transdermique peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de fentanyl, ce qui peut intensifier ou prolonger tant ses effets thérapeutiques que ses effets indésirables et induire une grave dépression respiratoire. Dans ce cas, une surveillance et un accompagnement étroits du patient sont exigés. L'utilisation concomitante de ritonavir et de fentanyl administré par voie transdermique est déconseillée, à moins que le patient ne soit suivi de près.
Si nécessaire, la posologie doit être adaptée.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse:
Les données disponibles sur l'utilisation de Durogesic en cas de grossesse sont insuffisantes. Des études chez l'animal ont montré des signes de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3 Données de sécurité précliniques). Le risque potentiel pour l'homme n'est pas connu. L'utilisation de Durogesic pendant la grossesse est déconseillée à moins qu'elle ne soit absolument indispensable.
L'utilisation de Durogesic au cours de l'accouchement est déconseillée étant donné que le fentanyl traverse le placenta et peut donner lieu à une dépression respiratoire chez l'enfant.
Allaitement:
Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut provoquer une sédation/ dépression respiratoire chez le nouveau-né. Durogesic est donc déconseillé aux femmes qui allaitent.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Lors de l'instauration du traitement ou en cas d'augmentation de la dose, Durogesic peut influencer la vigilance mentale et/ou physique qui est exigée pour conduire un véhicule ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Données issues des études cliniques

Dans le cadre d'un essai clinique multicentrique randomisé en double aveugle avec contrôle placebo portant sur différents dosages de DUROGESIC (25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h ou 100 µg/h), des patients cancéreux souffrant de douleurs chroniques ont été traités initialement par de la morphine orale et ensuite stabilisés sous DUROGESIC pendant une période de 15 jours afin d'atteindre un soulagement satisfaisant de la douleur. Après cette période de 15 jours, les patients ont été randomisés en double aveugle et assignés soit à un groupe recevant la même dose de DUROGESIC que celle utilisée pendant la phase de stabilisation, soit à un groupe recevant un placebo, et ce pour une période de 9 jours. Le tableau 3 inclut les effets indésirables qui ont été

signalés par au moins 1% des patients du groupe traité par DUROGESIC pendant la période en double aveugle et qui se sont produits plus fréquemment comparativement au groupe placebo.

Tableau 3 : Effets indésirables ayant une incidence ≥ 1 % et signalés plus fréquemment par des patients du groupe traité par DUROGESIC comparativement au groupe placebo

Fonction corporelle / Classe d'organes Terminologie des effets indésirables	**DUROGESIC*** **%** **(N=47)**	**Placebo** **%** **(N=48)**
Infections et infestations		
abcès	2,1	0
Affections du système nerveux		
vertige	2,1	0
Affections vasculaires		
hémorragie	2,1	0
Affections gastro-intestinales		
vomissements	4,3	0
douleur abdominale	2,1	0
Affections hépatobiliaires		
ictère	2,1	0

* posologie de 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h ou 100 µg/h

Expérience acquise après la commercialisation:

Ci-dessous figure un aperçu des effets indésirables qui ont été signalés spontanément, à l'échelle mondiale, lors de l'utilisation de DUROGESIC dans toutes les indications. Pour chaque catégorie de système d'organes, les effets indésirables sont classés selon la fréquence et la convention suivante:

très fréquent : ≥ 10 % ;

fréquent : ≥ 1 % à < 10 % ;

peu fréquent : ≥ 0,1 % à < 1 % ;

rare : ≥ 0,01 % à < 0,1 % ;

très rare : < 0,01 %.

La fréquence indiquée représente les cas rapportés à l'occasion de signalements spontanés et ne reflète pas nécessairement l'incidence réelle ou la fréquence telle qu'elle a été observée dans les essais cliniques ou les données épidémiologiques. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre croissant de gravité ou d'importance clinique.

Affections du système immunitaire
très rare: choc anaphylactique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde

Troubles du métabolisme et de la nutrition
très rare: anorexie

Affections psychiatriques
très rare: dépression, confusion, hallucinations, anxiété, humeur euphorique, agitation et insomnie

Affections du système nerveux
très rare: convulsions (parmi lesquelles des crises cloniques et des crises de grand mal), amnésie, somnolence, sensation d'étourdissement, céphalée, tremblement, paresthésie

Affections cardiaques
très rare: tachycardie, bradycardie

Affections vasculaires
très rare: hypotension, hypertension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
très rare: dépression respiratoire (comprenant problèmes respiratoires /inconfort respiratoire, apnée et bradypnée ; (voir rubrique 4.9 Surdosage), hypoventilation, dyspnée

Affections gastro-intestinales
très rare: nausée, vomissements, constipation, diarrhée, dyspepsie, bouche sèche

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés
très rare: rash, érythème, prurit, sudation accrue

Affections du rein et des voies urinaires
très rare: rétention urinaire

Affections des organes de reproduction et du sein
très rare: dysfonction sexuelle

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
très rare: symptômes de sevrage, asthénie, réaction au site d'application

Comme c'est le cas avec d'autres analgésiques opioïdes, une administration répétée de DUROGESIC peut donner lieu à une accoutumance ou une dépendance physique et psychologique (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Des symptômes de sevrage (tels que nausée, vomissements, diarrhée, anxiété et tremblements) peuvent se manifester chez certains patients après une réduction brutale de la dose ou si le traitement par DUROGESIC est soudainement arrêté (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

4.9 Surdosage

Symptômes:
Les symptômes qui se manifestent lors d'un surdosage du fentanyl consistent en une extension de l'activité pharmacologique de ce médicament. L'effet le plus grave est la dépression respiratoire.
Traitement:
Les contre-mesures directes pour le traitement de la dépression respiratoire sont le retrait de Durogesic et la stimulation physique et verbale du patient. Ces actions peuvent être suivies par l'administration d'un antagoniste spécifique des opioïdes comme la naloxone (naloxone à 0,4 mg toutes les 2 à 3 minutes chez les adultes, si nécessaire). La durée de la dépression respiratoire consécutive à un surdosage peut dépasser la durée d'action de l'antagoniste des opioïdes. L'intervalle entre les doses de l'antagoniste administré en I.V. doit être soigneusement déterminé en raison de la possibilité de renarcotisation après que le système a été retiré. L'administration répétée ou une perfusion continue de naloxone peut s'avérer nécessaire. L'inversion de l'effet narcotique peut provoquer des poussées aiguës de douleur et s'accompagner de la libération de catécholamines.
Si la situation clinique s'aggrave, la perméabilité des voies aériennes doit être assurée et maintenue, éventuellement avec une canule buccopharyngée ou une sonde endotrachéale. Si nécessaire, de l'oxygène sera administré et la respiration assistée ou surveillée. La température corporelle et la prise de liquides doivent être maintenues. Si une hypotension grave ou persistante se manifeste, une hypovolémie doit être envisagée. Cet état sera traité par l'administration appropriée de liquide parentéral.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Catégorie pharmacothérapeutique: SYSTÈME NERVEUX CENTRAL, analgésiques opioïdes, dérivés de phénylpipéridine
code ATC : N02AB03

Le fentanyl est un opioïde ou analgésique central qui fait partie des 4-anilinopipéridines. L'action analgésique très puissante (en administration parentérale, 0,008 mg de fentanyl correspond à 1 mg de morphine) repose principalement sur une interaction avec les récepteurs µ aux opiacés.
Les concentrations sériques analgésiques minimales efficaces de fentanyl chez des patients exposés pour la première fois à des opioïdes se situent entre 0,3 à 1,5 nanogramme (ng)/ml. La fréquence des effets indésirables augmente lorsque les taux sériques dépassent 2 ng/ml. La concentration plasmatique à laquelle se produisent les effets indésirables liés à l'opioïde augmente au fur et à mesure de l'exposition du patient au médicament. Cette tolérance varie d'un individu à l'autre.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Durogesic délivre de manière continue du fentanyl durant 72 heures dans la circulation systémique.
Le fentanyl est libéré à une vitesse relativement constante déterminée par la membrane de libération de copolymère et par la diffusion du fentanyl à travers les couches cutanées. Après la première application de Durogesic, les concentrations sériques du fentanyl augmentent progressivement pour se stabiliser au bout de 12 à 24 heures environ et se maintenir le reste de l'administration de 72 heures.
Les pics sériques du fentanyl sont généralement atteints entre 24 et 72 heures après l'application du premier patch. Les concentrations sériques du fentanyl sont proportionnelles à la dimension du système transdermique Durogesic (voir rubrique "Forme pharmaceutique”).

Dans le cas d'administrations répétées, les patients atteignent une concentration sérique de "steady state" qui se maintient tout au long des administrations successives de systèmes transdermiques de mêmes taille et dose.
Lorsque DUROGESIC est retiré après 24 heures, les concentrations de fentanyl diminuent graduellement pour retomber à plus ou moins 50% après environ 17 heures (intervalle de 13 à 22 heures). Après 72 heures, la demi-vie moyenne est de 20-25 heures. Comme la résorption du fentanyl se poursuit à partir des tissus cutanés, le médicament disparaît plus lentement du sérum qu'après une perfusion I.V.
Les patients âgés, cachectiques ou affaiblis peuvent montrer une clairance réduite du fentanyl, de sorte que la demi-vie terminale du médicament est allongée.

La métabolisation s’effectue essentiellement dans le foie. La clairance est de 574 ml/min. Environ 75% de la dose administrée est éliminée dans l'urine dans les 24 heures sous forme de métabolites inactifs et moins de 10% sous forme de fentanyl inchangé. On retrouve environ 9% de la dose dans les fèces, surtout sous forme de métabolites inactifs. La fraction libre moyenne de fentanyl dans le plasma est estimée entre 13 et 21%. Compte tenu du poids corporel, la clairance chez les enfants était de 20% supérieure à celle des adultes. Il a été tenu compte de ces résultats pour déterminer la posologie recommandée chez les enfants.

5.3 Données de sécurité préclinique

Comme c’est le cas pour d’autres analgésiques opioïdes, le fentanyl *in vitro* a montré des effets mutagènes dans un test sur une culture de cellules de mammifères, mais seulement à des concentrations cytotoxiques et conjointement avec une activation métabolique. Le fentanyl n’a pas montré de signes de mutagénicité lors de tests dans

des études *in vivo* chez des rongeurs et lors de tests bactériens. On ne dispose pas d'études à long terme chez l'animal pour analyser le potentiel de formation tumorale du fentanyl.

Certains tests effectués chez des rates ont montré une fertilité réduite ainsi qu'une mortalité chez l'embryon. Ces observations étaient liées à la toxicité maternelle et n'étaient pas un effet direct du médicament sur l'embryon en développement. Il n'y a pas eu de données indiquant des effets tératogènes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Durogesic 12 microgrammes/heure (µg/h):

Couche de support: polyéthylène téréphtalate (PET) / copolymère d'éthylène-acétate de vinyle (EVA)
Couche adhésive: polyacrylate Duro-Tak® 87-4287
Couche de protection: polyéthylène téréphtalate (PET) siliconé
Encre orange

Durogesic 25 microgrammes/heure (µg/h):

Couche de support: polyéthylène téréphtalate (PET) / copolymère d'éthylène-acétate de vinyle (EVA)
Couche adhésive: polyacrylate Duro-Tak® 87-4287
Couche de protection: polyéthylène téréphtalate (PET) siliconé
Encre rouge

Durogesic 50 microgrammes/heure (µg/h):

Couche de support: polyéthylène téréphtalate (PET) / copolymère d'éthylène-acétate de vinyle (EVA)
Couche adhésive: polyacrylate Duro-Tak® 87-4287
Couche de protection: polyéthylène téréphtalate (PET) siliconé
Encre verte

Durogesic 75 microgrammes/heure (µg/h):

Couche de support: polyéthylène téréphtalate (PET) / copolymère d'éthylène-acétate de vinyle (EVA)
Couche adhésive: polyacrylate Duro-Tak® 87-4287
Couche de protection: polyéthylène téréphtalate (PET) siliconé
Encre bleue

Durogesic 100 microgrammes/heure (µg/h):

Couche de support: polyéthylène téréphtalate (PET) / copolymère d'éthylène-acétate de vinyle (EVA)
Couche adhésive: polyacrylate Duro-Tak® 87-4287
Couche de protection: polyéthylène téréphtalate (PET) siliconé
Encre grise

6.2 Incompatibilités

Pour éviter l'interférence avec les propriétés adhésives de Durogesic, l'utilisation de crème, d'huile, de lotion ou de poudre est déconseillée sur la zone de peau où le patch transdermique Durogesic est appliqué.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Durogesic doit être conservé dans des sachets fermés dans son emballage d'origine.
Tenir le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Durogesic est disponible en cinq dosages différents:

Durogesic 12 microgrammes/heure (µg/h):
Emballage contenant 5, 10 ou 20 (emballage clinique) patchs à usage transdermique imprimés en orange.

Durogesic 25 microgrammes/heure (µg/h):
Emballage contenant 5, 10 ou 20 (emballage clinique) patchs à usage transdermique imprimés en rouge.

Durogesic 50 microgrammes/heure (µg/h):
Emballage contenant 5, 10 ou 20 (emballage clinique) patchs à usage transdermique imprimés en vert.

Durogesic 75 microgrammes/heure (µg/h):
Emballage contenant 5, 10 ou 20 (emballage clinique) patchs à usage transdermique imprimés en bleu.

Durogesic 100 microgrammes/heure (µg/h):
Emballage contenant 5, 10 ou 20 (emballage clinique) patchs à usage transdermique imprimés en gris.

Nom spécialité	Dosage de fentanyl TD (µg/h)	Dimension du système (cm^2)	Fentanyl (mg)
Durogesic 12 µg/h	12,5	5,25	2,1
Durogesic 25 µg/h	25	10,5	4,2
Durogesic 50 µg/h	50	21,0	8,4
Durogesic 75 µg/h	75	31,5	12,6
Durogesic100 µg/h	100	42,0	16,8

Il se peut que les présentations mentionnées ne soient pas toutes commercialisées.

Chaque patch est emballé individuellement dans un sachet consistant en acrylonitrate, polyéthylène téréphtalate(PET), film de polyéthylène basse densité/ aluminium et adhésif ('child-résistant pouch PET/LDPE/Alu/Adcote adhesive/Barex heat seal layer').

6.6 Précautions particulières d'élimination

Utilisation : voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'emploi

Manipulation et élimination: Les patchs usagés doivent être pliés en deux, la face adhésive vers l'intérieur. Ils doivent ensuite être éliminés de façon sécurisée.
Les patchs non utilisés doivent être rapportés à la pharmacie (de l'hôpital).

Se laver les mains à l'eau après l'application ou le retrait du patch.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag S.A.
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse

8. NUMÉROS D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

DUROGESIC 12 µg/h patchs pour usage transdermique	BE 274181
DUROGESIC 25 µg/h patchs pour usage transdermique	BE 177904
DUROGESIC 50 µg/h patchs pour usage transdermique	BE 177886
DUROGESIC 75 µg/h patchs pour usage transdermique	BE 177895
DUROGESIC 100 µg/h patchs pour usage transdermique	BE 177834

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

10/09/1996

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

02/07/2014
Date de l’approbation du RCP : 07/2014